

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DE 2004/02762

REC'D 23 FEB 2005

WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 59 829.4

Anmeldetag: 12. Dezember 2003

Anmelder/Inhaber: Dr.rer.nat. Zoser B. S a l a m a , 13465 Berlin/DE

Bezeichnung: Verwendung von CHP als Inhibitor von Glutathion-S-Transferasen und Kollagen IV

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Februar 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Remus

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



Verwendung von CHP als Inhibitor von
Glutathion-S-Transferasen und Kollagen IV

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von cis-Hydroxy-
Prolin (CHP) zur Inhibition von Glutathion-S-Transferasen
und/oder Kollagen IV sowie ein Verfahren zur Senkung der
Konzentration oder Aktivität von Glutathion-S-Transferasen
und/oder Kollagen IV in vitro oder in vivo sowie Anti-Kol-
lagen IV/Kollagen IV-Senker oder Glutathion-S-Transferase-
Mittel/Glutathion-S-Transferase-Senker.

Im Stand der Technik sind mehrere Möglichkeiten der Behand-
lung von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen,
neurologischen Erkrankungen und/oder Tumoren beschrieben.
Diese Erkrankungen treten häufig kombiniert auf, ohne dass
Mittel zur Verfügung stehen, diese Krankheiten in Kombi-
nation zu therapieren.

Dies hat seine Ursache insbesondere darin, dass keine
multifunktionellen Targets detektiert werden konnten, die
sowohl mit der Ausbildung von Stoffwechselerkrankungen,
Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen als auch
Tumorerkrankungen und/oder anderen pathologischen Verände-
rungen assoziiert sind. Demgemäß stehen auch keine Ver-

fahren oder Mittel zur Verfügung, mit denen auf derartige Targets eingewirkt werden konnte, um die Ausbildung der genannten Krankheiten kombiniert zu verhindern.

5 Trotz des sich widersprechenden Standes der Technik bezüglich von Schlüsseltargets, die mit mehreren Krankheiten assoziiert sind, sind einige in Organismen vorkommende Biomoleküle beschrieben worden, für die ein Zusammenhang zu pathologischen Veränderungen eines Organismus in der Li-
10 teratur diskutiert wird, wie zum Beispiel die Neutrale Endopeptidase (NEP) und andere Metalloendopeptidasen.

Hierbei handelt es sich insbesondere um so genannte Marker-
moleküle, deren Vorhandensein innerhalb eines bestimmten
15 Konzentrationsbereiches einen Hinweis auf bestimmte krankheitsassoziierte Veränderungen im Organismus geben kann.

Aufgabe der Erfindung war es, neue Schlüsseltargets zu
detektieren und pharmazeutische Mittel sowie Verfahren zur
20 Verfügung zu stellen, mit denen die Aktivität bzw. die Konzentration von Schlüsseltargets inhibiert bzw. unterdrückt werden kann, das heißt Mittel bereitzustellen, die als Schlüsseltarget-Senker eingesetzt werden können.

25 Überraschend wurde gefunden, dass cis-Hydroxy-Prolin verwendet werden kann, um die Konzentration bzw. die Aktivität der Schlüsseltargets Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferasen zu inhibieren. Cis-Hydroxy-Proline (CHP) im Sinne der Erfindung sind insbesondere cis-4-Hydro-
30 xy-L-Prolin und dessen Salze.

CHP kann als isolierte Verbindung bzw. als Gemisch mit anderen Verbindungen oder als Prodrug verwendet werden, das im Körper eines Organismus in die freie Form von CHP über-
35 geht. Die Inhibition bzw. Unterdrückung von GST, ins-

5 besondere α GST und Kollagen IV kann in vitro und in vivo
erfolgen. Bei der in vivo-Inhibition kann es sich zum Bei-
spiel um die Inhibition in einem Organismus, beispielsweise
in einem Tier oder einem Menschen handeln; und bei der
10 in vitro-Inhibition beispielsweise um die Inhibition in
einer Gewebestruktur, beispielsweise einer Leberstruktur in
einem zellbiologischen Kulturgefäß.

10 Selbstverständlich ist es auch möglich, die Inhibition in
extrakorporalen Kreisläufen, beispielsweise einer künst-
lichen Leber, einzusetzen, die mit einem tierischen oder
humanen Patienten verbunden sind.

15 Sowohl in in vitro- als auch in vivo-Systemen, kann CHP in-
hibierend wirken. Bei einem in vivo-System, wie zum Bei-
spiel einem Patienten, kann vorgesehen sein, dass CHP oral
oder intravenös bzw. intramuskulär appliziert wird. Bei
in vitro-Systemen kann beispielsweise vorgesehen sein, dass
20 CHP als Pulver oder als Lösung bzw. in Kombination mit Trä-
gern, wie zum Beispiel Liposomen, direkt in das
in vitro-System gegeben wird bzw. vorher mit einer Kultur-
lösung, wie zum Beispiel einer Nährlösung, gemischt und an-
schließend in das System eingebracht wird.

25 Die GST-Inhibierung bzw. -Senkung und/oder die Kolla-
gen IV-Inhibierung oder -Senkung in einer Zellkultur oder
in einem Organismus hat zahlreiche Folgen. GST ist bei-
spielsweise innerhalb von Organismen oder in vitro-Kulturen
in der Lage, GSH an sich zu binden, um diese für den extra-
zellulären Transport vorzubereiten. Im Falle einer Tumor-
30 zelle bedeutet dies: GST bindet Onkogene bzw. andere Teile
der Tumorzelle an GSH und schleust sie in den extra-
zellulären Bereich, was unter anderem zum Spreading-Effekt
und somit zur Metastasierung führt. Durch die vermehrte
35 Bindung von GSH steht dieses nicht mehr für andere Zell-

vorgänge zur Verfügung, was zur pathologischen Veränderung der Zelle führt. Durch Bindung von Tumorzellenfragmenten kommt es zusätzlich zu einer anderen Informationsverarbeitung innerhalb der Zelle und somit auch zu anderen Funktionsabläufen, wodurch die Transformation der Zelle initiiert bzw. gefördert wird. Durch die genannten Vorgänge wird außerdem die Apoptose gefördert.

Die erhöhte Toleranz gegenüber Karzinogenen bzw. die Hemmung der Karziogenese ist jedoch nicht die einzige Folge der mittels CHP erfolgten Inhibierung. Weitere Folgereaktionen dieser Inhibierung sind beispielsweise die Therapie oder Linderung von Autoimmunkrankheiten, die Regeneration von Zellen nach der Chemotherapie bzw. parallel zur Chemotherapie, das Abmildern des Alterungsprozesses durch Ausschleusung von störenden Radikalen, die Behandlung von infektiösen Erkrankungen sowie von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere der Leber, des Pankreas, des Darms und/oder des Magens.

Derartige Folgeprozesse der Inhibition von GST sind bevorzugt mit weiteren chemischen Folgeprozessen der Kollagen IV-Inhibition verbunden. Die Folgeprozesse der Kollagen IV-Inhibition ergeben sich insbesondere daraus, dass Tumorzellen über die Haupt-Kollagen-Domäne dieses Glykoproteins andocken und so die Zellen infiltrieren und penetrieren. Die Kollagen-Inhibition führt jedoch nicht nur zu einer Verminderung der Metastasierung und Infiltration und Invasionen bei Tumorerkrankungen, sondern sie zeigt therapeutische Wirkung bei allen entzündlichen Erkrankungen, bei denen es zum Umbau des normalen Gewebes im Bindegewebe kommt, wie zum Beispiel bei der Lungenfibrose, der Leberzirrhose, der Pankreasfibrose und/oder der Glomerulosklerose. Weiterhin zeigt die Kollagen IV-Inhibition einen positiven Einfluss bei der Sklerodermie/Marfan-

Syndrom, bei vaskulären Erkrankungen, bei Stoffwechsel-
 erkrankungen, bei Autoimmunerkrankungen und bei neuro-
 logischen Erkrankungen, bei denen Nervengewebe in Binde-
 gewebe umfunktioniert wird - den so genannten Gliosen, wie
 5 zum Beispiel auch bei Morbus Alzheimer. Selbstverständlich
 ist es insbesondere bei den letztgenannten Krankheiten
 möglich, neben der Inhibition von Kollagen IV durch CHP
 parallele Medikamente zu geben, die eine Fibrose
 induzieren, wie zum Beispiel Bleomycin/Busulfan in Form
 10 einer supportiven/additiven Therapie.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Inhibierung
 von Kollagen IV und/oder GST in einem Organismus und/oder
 in einer Probe, wobei der Organismus oder die Probe mit CHP
 15 in Kontakt gebracht werden. Das Verfahren kann beispiels-
 weise in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, mit-
 tels derer Zellen in einem Organismus nach einer Chemo-
 therapie regenerieren. Das In-Kontakt-Bringen von CHP mit
 dem Organismus oder der zu behandelnden Probe kann bei-
 20 spielsweise oral, subkutan, intravenös, intramuskulär,
 intraperitoneal, vaginal, rektal, topisch und/oder sub-
 lingual erfolgen.

Die Erfindung betrifft auch ein Anti-Kollagen IV und/oder
 25 ein Anti-GST-Mittel bzw. einen Kollagen IV- oder
 GST-Senker, der/die CHP, gegebenenfalls zusammen mit üb-
 lichen Hilfsstoffen umfassen. Bei diesen üblichen Hilfs-
 stoffen handelt es sich insbesondere um pharmazeutisch
 akzeptable Träger, um Adjuvantien und/oder Vehikel, wobei
 30 die Träger ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Füll-
 mittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel,
 Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger,
 Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel. Der
 Kollagen IV-Senker oder -Inhibitor bzw. der GST-Senker oder
 35 -Inhibitor, die CHP umfassen, können als Gel, Puder, Pul-

ver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Infusionslösungen, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet bzw. angewendet werden. Bevorzugt ist es, wenn CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95 und besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew% in einer Zubereitung vorliegt. Besonders bevorzugt ist es, wenn die Zubereitung eine Infusionslösung ist, in der CHP im Bereich von 1 bis 2 Gew% vorliegt.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt.

Der Kollagen IV-Inhibitor bzw. der GST-Inhibitor oder CHP alleine können so verwendet werden, dass 0,1 bis 100 g pro Tag und Patient verabreicht werden. Selbstverständlich kann es vorgesehen sein, die Tagesdosis zu splitten und die jeweils gesplittete Menge 2-, 4-, 6- oder 10-mal bzw. mehrfach mit dem Organismus in Kontakt zu bringen.

Im Folgenden soll die Erfindung anhand eines Beispiels näher erläutert werden, ohne auf dieses Beispiel beschränkt zu sein.

Die Inhibition von Kollagen IV und/oder GST, bevorzugt α GST, durch CHP wird bevorzugt zur Behandlung von (i) Entzündungen, besonders bevorzugt von (ii) Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

(i) Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragene Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz mit dem Zweck, diesen zu beseitigen oder zu

inaktivieren und die reizbedingte Gewebsschädigung zu reparieren. Auslösend wirken mechanische Reize (Fremdkörper, Druck, Verletzung) und andere physikalische Faktoren (ionisierende Strahlen, UV-Licht, Wärme, Kälte), chemische Stoffe (Laugen, Säuren, Schwermetalle, bakterielle Toxine, Allergene und Immunkomplexe) sowie Erreger (Mikroorganismen, Würmer, Insekten) bzw. krankhafte Stoffwechselprodukte, entgleiste Enzyme, bösartige Tumoren. Das Geschehen beginnt mit einer kurzen Arteriolenverengung (durch Arenalwirkung), mit Mangeldurchblutung und Gewebsalteration, gefolgt von der Entwicklung der klassischen örtlichen Entzündungszeichen (Kardinalsymptome; nach GALEN und CELSUS), das heißt von Rötung (= Rubor; Gefäßerweiterung durch Histamin), Wärme (= Calor; durch örtliche Stoffwechselsteigerung), Schwellung (= Tumor; durch Austritt eiweißreicher Flüssigkeit aus den - unter anderem durch Histamin - veränderten Gefäßwänden, unterstützt durch die verlangsamte Blutzirkulation im Sinne der Prästase bis Stase), Schmerz (= Dolor; als Folge der erhöhten Gewebsspannung und schmerzauslösender Entzündungsprodukte, zum Beispiel Bradykinin) und Funktionsstörung (= Functio laesa). Der Vorgang wird ergänzt durch Störung des Elektrolythaushaltes (Transmineralisation), Einwanderung neutrophiler Granulozyten und Monozyten durch die Gefäßwände (siehe auch Leukotaxis), letzteres mit dem Zweck, den Entzündungsreiz und geschädigte bis nekrotische Zellen zu beseitigen (Phagozytose); ferner wandern Lymphozyten-Effektorzellen ein, die zur Bildung spezifischer Antikörper gegen den Entzündungsreiz führen (Immunreaktion), sowie Eosinophile (in der Heilungsphase bzw. - sehr frühzeitig - bei allergisch-hyperergischem Geschehen). Durch die bei der Reaktion erfolgende Aktivierung des Komplementsystems werden Bruchstücke (C3a und C5a) dieses Systems frei, die - wie das Histamin und Bradykinin - als Mediatoren der Entzündung wirken, und zwar im Sinne der Anregung der

Chemotaxis der zitierten Blutzellen; ferner wird die Blutgerinnung aktiviert. In der Folge tritt eine Schädigung (Dystrophie und Koagulationsnekrose) des zugeordneten Organparenchyms ein. Der Gesamtorganismus reagiert je nach Intensität und Art der Entzündung mit Fieber, Stress (siehe auch Adaptationssyndrom), Leukozytose und Veränderungen in der Zusammensetzung der Plasmaproteine (Akute-Phase-Reaktion), die zu einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsreaktion führen. Bevorzugte Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die eitrige, die exudative, die fibrinöse, die gangränisierende, die granulomatöse, die hämorrhagische, die katarrhalische, die nekrotisierende, die proliferative oder produktive, die pseudomembranöse, die seröse, die spezifische und/oder die ulzeröse Entzündungen.

(ii) Autoimmunerkrankungen im Sinne der Erfindung sind Krankheiten, die ganz oder teilweise auf die Bildung von Autoantikörpern und deren schädigende Einwirkung auf den Gesamtorganismus bzw. Organsysteme, das heißt auf Autoaggression zurückzuführen sind. Eine Klassifikation ist als organspezifische, intermediäre und/oder systemische Autoimmunerkrankung möglich. Bevorzugte organspezifische Autoimmunerkrankungen sind HASHIMOTO Thyreoiditis, primäres Myxödem, Thyreotoxikose (BASEDOW Krankheit), perniziöse Anämie, ADDISON Krankheit, Myasthenia gravis und/oder juveniler Diabetes mellitus. Bevorzugte intermediäre Autoimmunkrankheiten sind GOODPASTURE Syndrom, autoimmune hämolytische Anämie, autoimmune Leukopenie, idiopathische Thrombozytopenie, Pemphigus vulgaris, sympathische Ophthalmie, primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Colitis ulcerosa und/oder SJÖGREN Syndrom. Bevorzugte systemische Autoimmunkrankheiten sind rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber, systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis/Polymyositis, progressive systemische Sklerose, WEGENER Granulomatose, Panarteriitis nodosa und/oder Hyper-

sensitivitätsangiitis. Typische Autoimmunkrankheiten sind Thyreotoxikose, Schilddrüsen-bedingtes Myxödem, HASHIMOTO Thyreoiditis, generalisierte Endokrinopathie, perniziöse Anämie, chronische Gastritis Typ A, Krankheiten einzelner oder aller korpuskulären Elemente des Blutes. (zum Beispiel autoimmunhämolytische Anämie, idiopath. Thrombozytopenie bzw. -pathie; idiopath. Leukopenie bzw. Agranulozytose), Pemphigus vulgaris und Pemphigoid, sympathische Ophthalmie und manche Uveitis-Formen, primär biliäre Leberzirrhose und chronisch aggressive Autoimmunhepatitis, Diabetes mellitus Typ I, CROHN Krankheit und Colitis ulcerosa, SJÖGREN Syndrom, ADDISON Krankheit, Lupus erythematodes disseminatus und als diskoidale Form dieser Krankheit, als Dermatomyositis und Sklerodermie, rheumatoide Arthritis (= primär-chronische Polyarthrit), Antiglomerulusbasalmembran-Nephritis. Grundlage sind eine aggressive Immunreaktion infolge Zusammenbruchs der Immuntoleranz gegenüber Selbst-Determinanten und eine Abnahme der Aktivität der T-Suppressorzellen (mit Lymphozytenmarker T 8) bzw. ein Übergewicht der T-Helferzellen (mit Lymphozytenmarker T 4) über die Suppressorzellen; ferner ist die Bildung von Autoantigenen möglich, zum Beispiel durch Verbindung von Wirtsproteinen mit Haptenen (zum Beispiel Arzneimittel), durch ontogenetisches Gewebe, das sich erst nach Entwicklung der Selbsttoleranz entwickelt und für durch Änderungen der Konformation der Proteine demaskierte Proteinkomponenten im Zusammenhang zum Beispiel mit Infektion durch Viren oder Bakterien; ferner für im Zusammenhang mit Neoplasien entstandene neue Proteine.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Krankheit eine Krebserkrankung, die behandelt, prophylaktisch verhindert oder deren Wiederauftreten verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge,

des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochen- und Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zentralen Nervensystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs, das Melanom, das Hepatom, das Neuroblastom; das Papillom; das Apudom, das Choristom, das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, Brown-Pearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, Merkel-Zellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchial-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitionalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-Zellen-Leukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-II-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukämie, chronisch-lymphozythische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticuloendotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom; Fibrom; Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom;

Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom;
 Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofribrom;
 Adenolymphom; Karzinom; Chordom, Craniopharyngiom,
 Dysgerminom, Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom, Myosarkom,
 5 Ameloblastom, Cementom; Odontom; Teratom; Thymom,
 Chorioblastom; Adenokarzinom, Adenom; Cholangiom;
 Cholesteatom; Cyndrom; Cystadenocarcinom, Cystadenom;
 Granulosazelltumor; Gynadroblastom; Hidradenom; Insel-
 zelltumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor,
 10 Thekazelltumor, Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom;
 Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom;
 Ganglioneurom, Gliom; Medulloblastom, Meningiom;
 Neurilemmom; Neuroblastom; Neuroepitheliom, Neurofibrom,
 Neurom, Paragangliom, nicht-chromaffines Paragangliom,
 15 Angiokeratom, angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie;
 sclerosierendes Angiom; Angiomatose; Glomangiom; Hemangio-
 endotheliom; Hemangiom; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom;
 Lymphangiom, Lymphangiomyom, Lymphangiosarkom; Pinealom;
 Cystosarkom phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom;
 20 Myxosarkom, Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel
 Ewing-Sarkom, experimentell, Kaposi-Sarkom und
 Mastzell-Sarkom); Neoplasmen (zum Beispiel Knochen-Neo-
 plasmen, Brust-Neoplasmen, Neoplasmen des Verdauungs-
 systems, colorektale Neoplasmen, Leber-Neoplasmen,
 25 Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplasmen, Hoden-Neo-
 plasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des Kopfes und
 Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des Hörorgans,
 des Beckens, des Atmungstrakts und des Urogenitaltrakts);
 Neurofibromatose und zervikale Plattenepitheldysplasie.

30

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-
 erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophy-
 laktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert
 wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder
 35 Tumorerkrankungen, die Zellen umfassen, die das MUC1 in der

erfindungsgemäßen Definition umfassen, ausgewählt aus der Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend Tumoren der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, des Hypopharynx, des Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, Tumoren des Gastrointestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolon- und Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische Tumoren umfassend Tumoren des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblastenerkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileiters (Tuba Fallopii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreastumoren, Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochen- und Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzinomatose, Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte

15 Lymphome, AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, AIDS-assoziiierter Morbus Hodgkin und AIDS-assoziiierter anogenitale Tumoren, Transplantations-bezogene Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirnmetastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

10 In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophylaktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der Gastrointestinaltumore, einschließlich Kolonkarzinome, Magenkarzinome, 15 Dickdarmkrebs und Dünndarmkrebs, der Pankreas- karzinome, der Ovarialkarzinome, Leberkarzinome, Lungenkrebs, Nierenzellkarzinome und Multiple Myelome.

20 Beispiel

Inhibition von Kollagen IV durch CHP beim Menschen

25 Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung von Kollagen IV aus verschiedenen gesunden Probanden in Abhängigkeit von der Zeit (Tage). CHP wurde als wiederholte Gabe über 14 Tage mit 4 x 2 g CHP pro Tag gegeben.

Tabelle 1

Konzentration von Kollagen IV in Serumproben aus gesunden Probanden

	Kollagen IV					
Individuum	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	100.1	76.66	67.03	67.62	68.2	72.21
02	112.4	73.88	84.83	73.32	83.23	76.66
03	125.5	94.89	119.4	100.1	99.05	105.7
04	129	106.7	114.9	110.8	122	134.1
05	136.1	80.54	91.24	86.44	91.76	101.6
06	113.9	102.1	103.2	99.57	113.9	93.85
07	103.7	88.58	84.3	79.43	83.76	62.95
08	106.2	98.01	101.1	93.85	100.6	85.9
09	126.5	92.8	95.93	85.37	90.18	89.11
10	134.6	134.1	144.8	141.2	148.3	137.1
11	112.4	85.37	102.7	99.57	91.76	69.37
12	84.3	82.69	88.04	77.21	80.54	92.8
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	115.39	93.03	99.79	92.87	97.77	93.45
SDEV	15.52	16.40	20.05	19.87	21.57	23.54

Figur 1 zeigt die Inhibition von Kollagen IV im Verlauf von mehreren Tagen nach der Gabe von CHP (4 x 2,0 g CHP/Tag; 14 Tage). Eine individuelle Verteilung der Serum-Konzentrationen ist in Abbildung 2 gezeigt.

Inhibition von α Glutathion-S-Transferase

Die Resultate der Bestimmung von GST sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Konzentration von α Glutathion-S-Transferase in Serumproben
aus gesunden Probanden

5

	Glutathion-S- Transferase					
Individuum	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	0.465	0.1328	0.279	0.1195	0.1062	0.093
02	0.5581	0.2657	0.4916	0.3055	0.1594	0.2125
03	0.5581	0.3985	0.2657	0.2258	0.1195	0.186
04	0.2923	0.2258	0.1594	0.1461	0.05314	0.1461
05	0.1461	0.186	0.2524	0.1993	0.2657	0.1195
06	1.117	0.2258	0.2524	0.2125	0.2657	0.2391
07	0.4783	0.2524	0.2923	0.2657	0.3454	0.186
08	0.1993	0.3587	0.2258	0.2125	0.279	0.1062
09	0.8107	1.223	0.2391	0.1195	0.2258	0.3188
10	0.3055	0.279	0.2258	0.2391	0.2524	0.1993
11	0.1993	0.3321	0.1727	0.1727	0.1594	0.093
12	0.3985	0.5847	0.2258	0.186	0.2391	0.2391
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	0.46	0.37	0.26	0.20	0.21	0.18
SDEV	0.28	0.29	0.08	0.06	0.09	0.07

Die GST-Werte nach Gabe von CHP in der Dosis von 4 x 2,0 g
CHP/Tag über 14 Tage ist in Figur 3 gezeigt. Weiterhin wird
die individuelle Verteilung von GST nach der Gabe von CHP
10 bei mehreren Individuen in Figur 4 dargestellt.

5

Patentansprüche

10

1. Verwendung von CHP zur Inhibierung von Schlüssel-
targets, ausgewählt aus der Gruppe umfassend
Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferase (GST).

15

2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Inhibierung in vitro oder in vivo erfolgt.

20

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette,
Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Infusionslösung,
Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli,
Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und
angewendet wird.

25

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt
von 0,5 bis 95, besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew%
in einer Zubereitung vorliegt.

30

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
Infusionslösungen mit 1 bis 2 Gew% CHP verwendet wer-
den.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg
Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg
Körpergewicht, je 24 Stunden eingesetzt wird.
7. Verwendung von CHP zur Herstellung von Kolla-
gen-IV-Inhibitoren und/oder Glutathion-S-Transfe-
rase-Inhibitoren zur Behandlung von Autoimmunerkrank-
ungen, Tumoren, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen,
neurologischen Erkrankungen, Entzündungsreaktionen,
Sklerodomie, vaskulären Erkrankungen und Erkrankungen,
bei denen das Bindegewebe umgebaut wird, bevorzugt Fi-
brosen.
8. Verfahren zur Glutathion-S-Transferase und/oder
Kollagen-IV-Inhibition in einem in vivo- oder
in vitro-System,
dadurch gekennzeichnet, dass
das System mit CHP in Kontakt gebracht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
das In-Kontakt-Bringen bei in vivo-Systemen oral, vagi-
nal, rektal, nasal, subkutan, intravenös, intramuskulär,
regional, intraperitoneal und/oder topisch er-
folgt.
10. Anti-Kollagen IV-und/oder Anti-GST-Mittel,
dadurch gekennzeichnet, dass
es CHP gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch
verträglichen Träger umfasst.

11. Mittel nach Anspruch 10,

dadurch gekennzeichnet, dass

5 der Träger ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend
Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthalte-
mittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptions-
beschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder
Gleitmittel.

10 12. Mittel nach Anspruch 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Träger Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen sind.

15

20

25

30

8 10 12 13

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

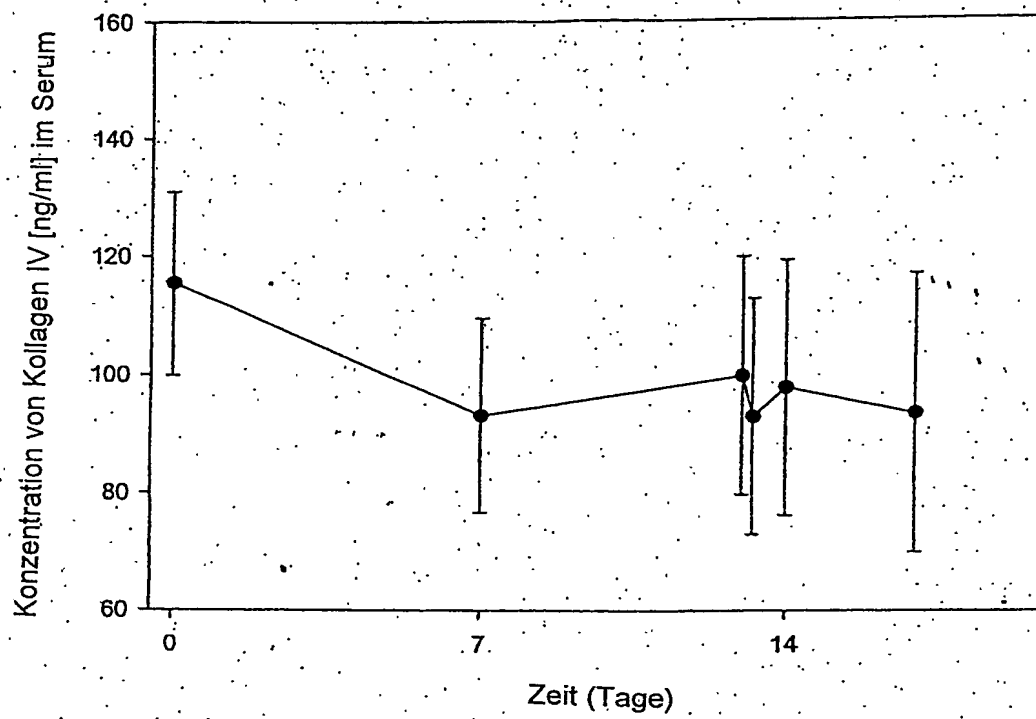
5

Zusammenfassung

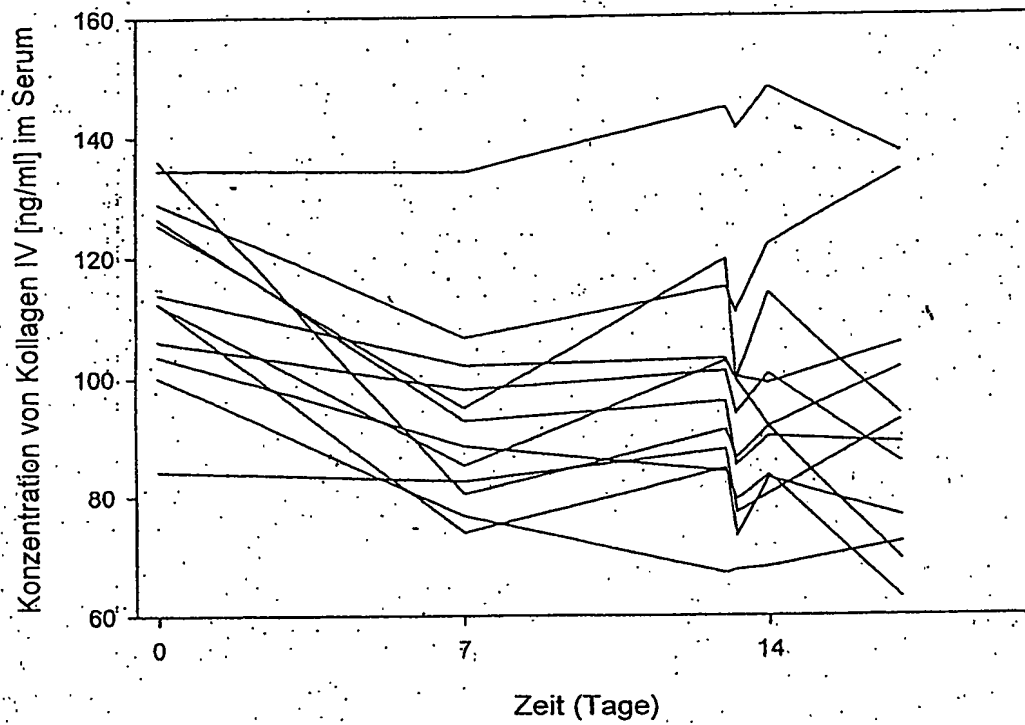
10

Die Erfindung betrifft die Verwendung von
cis-Hydroxy-Prolin zur Inhibition von Glutathion-S-Trans-
ferasen und/oder Kollagen IV sowie ein Verfahren zur Sen-
kung der Konzentration von Glutathion-S-Transferase
und/oder Kollagen IV in vitro oder in vivo sowie
Anti-Kollagen IV/Kollagen IV-Senker oder Gluta-
thion-S-Transferase-Mittel/Glutathion-S-Transferase-Senker.

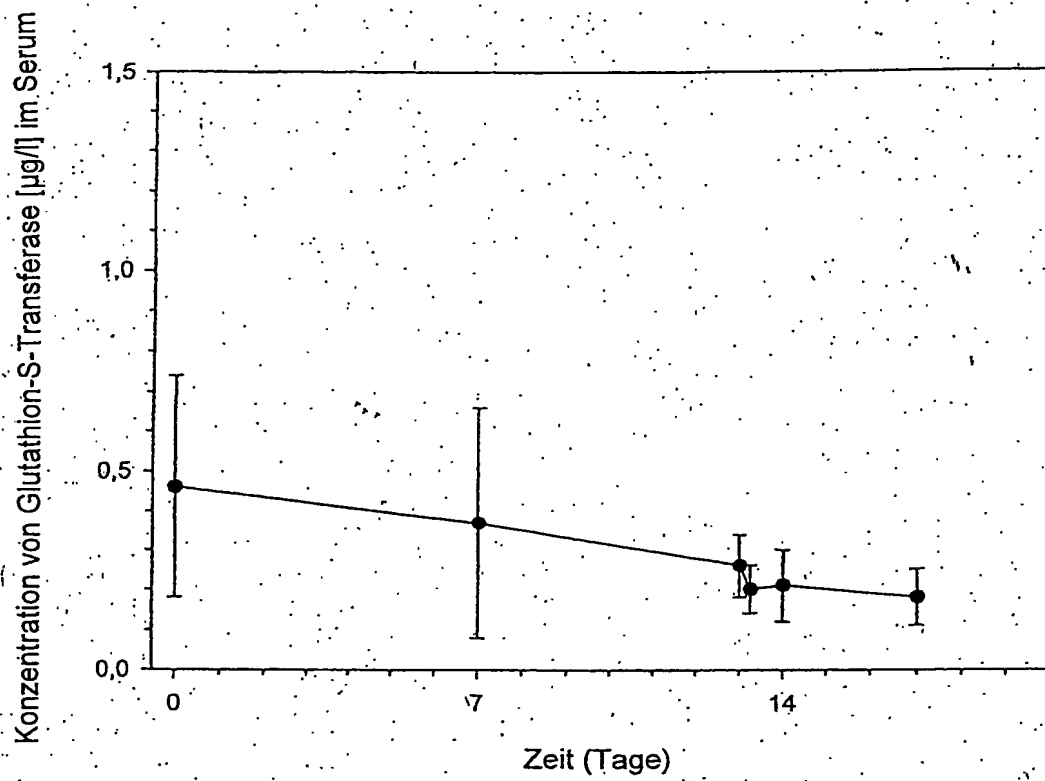
15



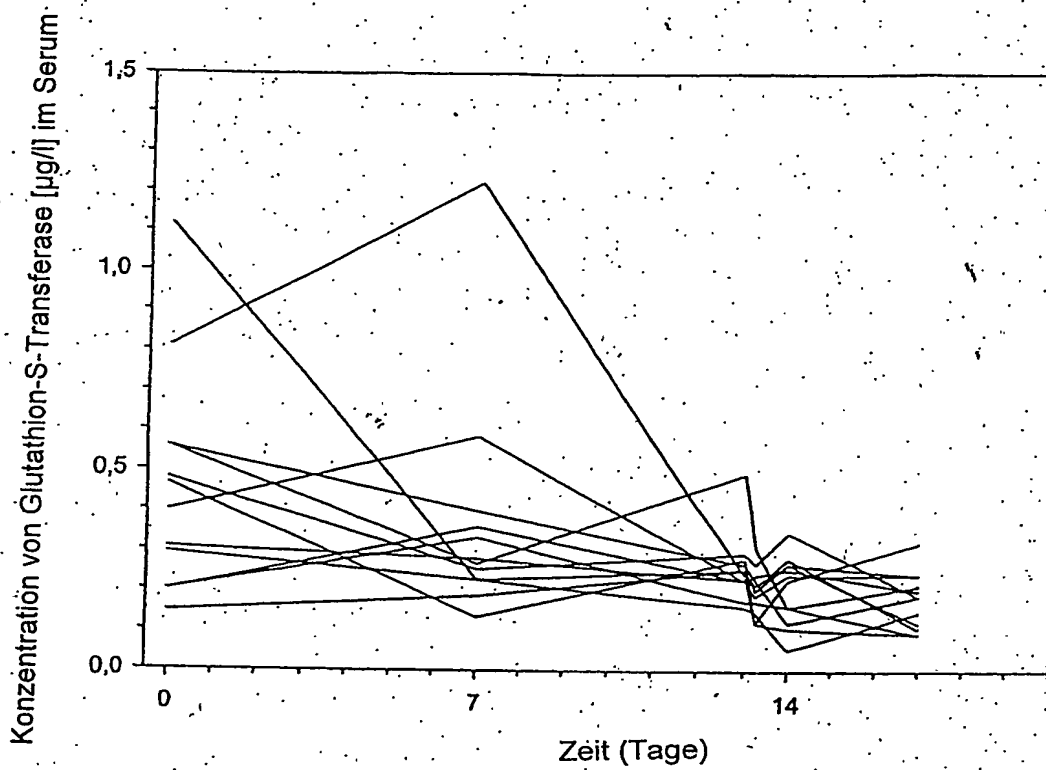
FIGUR 1



FIGUR 2



FIGUR 3



FIGUR 4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.